

16. W2189-02

METHOD FOR IMPROVING SOLUBILITY OF SCARCELY SOLUBLE DRUG**Publication number:** JP3264537**Publication date:** 1991-11-25**Inventor:** YAGINUMA YOSHIHITO; NAKAI YOSHINOBU**Applicant:** ASAHI CHEMICAL IND**Classification:****- international:** **A61K9/18; A61K47/38; A61K9/18; A61K47/38;** (IPC1-7): A61K9/18; A61K47/38**- european:****Application number:** JP19900062758 19900315**Priority number(s):** JP19900062758 19900315

Report a data error here

Abstract of JP3264537

PURPOSE: To remarkably improve the dissolution property of a drug by simply mixing a scarcely soluble drug to porous cellulose particles having specified specific surface area and pore volume and absorbing the drug to the particle by sublimation. **CONSTITUTION:** The dissolution property of a scarcely soluble drug can be improved by mixing the drug to porous cellulose particles having an average particle diameter of $\leq 100 \mu\text{m}$ and a specific surface area of $\geq 20 \text{ m}^2/\text{g}$ and containing $0.3\text{--}1.2 \text{ cm}^3/\text{g}$ of pores having diameter of $\geq 0.01 \mu\text{m}$ and absorbing the drug to the particle by sublimation. The cellulose particles can be produced by dispersing fine cellulose particles (e.g. ramie, cotton linter, wood pulp or crystalline cellulose) in an organic solvent (e.g. acetone, methanol, n-hexane or benzene) and granulating and drying by spray-drying process. The drug to be used in the present process is a sublimable molecular crystal scarcely soluble in water, e.g. benzoic acid, caffeine, camphor or salicylic acid.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-264537

⑬ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)11月25日

A 61 K 47/38
9/18
47/38E 7624-4C
7624-4C
B 7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 難溶性薬物の溶出性改善方法

⑯ 特 願 平2-62758

⑰ 出 願 平2(1990)3月15日

⑱ 発明者 柳 沼 義 仁 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
 ⑲ 発明者 仲 井 由 宣 東京都豊島区駒込2-5-2
 ⑳ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
 ㉑ 代理人 弁理士 渡辺 一雄

明 細 書

1. 発明の名称

難溶性薬物の溶出性改善方法

2. 特許請求の範囲

比表面積が20 ml/g以上で、かつ直径0.01 μ m以上の細孔の容積が0.3 ml/g以上の多孔構造を有するセルロース粒子に、難溶性薬物を昇華吸着させることを特徴とする難溶性薬物の溶出性改善方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、難溶性薬物の溶出性を改善する方法に関するものであり、さらに詳しくは、多孔性のセルロース粒子に難溶性薬物を昇華吸着させることにより、散剤や錠剤等の内服用固形製剤の溶出性を改善させる製剤方法に関するものである。

(従来技術)

内服用固形製剤中の薬効成分(薬物)は消化管内で製剤より体液中に溶出し、吸収され、体循環血に入り、そして薬効を発揮する。難溶性の薬物は溶出性が低いので、投与された薬物が全て溶出

しないうちに体外へ排出されてしまい、十分な薬効を発揮し得ない場合がある。投与薬物量に対する、製剤から体循環血に入る全薬物量の比をバイオアベラビリティーというが、このバイオアベラビリティーの向上の問題と、薬物が速やかに溶出し、そして速やかに薬効を発揮するという速効性の問題から、難溶性薬物の溶出性改善については今日まで種々の方法が検討されてきた。

例えば、難溶性薬物を β -1,4グルカン粉末と共に粉碎する方法(特公昭53-22138号公報)、水溶性高分子基剤と捏和混練する方法(特開昭61-63614号公報)、加工澱粉表面に吸着担持させる方法(特開昭63-101333号公報)、多孔性ガラスに昇華吸着させる方法「仲井、山本、寺田、市川、薬学雑誌、105(3)、296-299(1985)」などが知られている。

(発明が解決しようとする課題)

しかしながら、前三者は、 β -1,4グルカン粉末の結晶性が消失するまでの長時間、粉碎処理を施さなければならないこと、ロール混合機で長時間

強力なシェアをかけつづけなければならないこと、また、充分な効果を得るには溶剤を使用して、さらに噴霧乾燥を行わなければならないこと、など実生産上効率が悪い、という欠点を有する。また、昇華吸着法は簡単で、かつ効果的な方法であるが、多孔性ガラスは医薬品として使用不可である。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、上記の如き状況に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、本発明に到達したものである。

即ち、本発明は、比表面積が $20\text{ m}^2/\text{g}$ 以上で、かつ直径 $0.01\text{ }\mu\text{m}$ 以上の細孔の容積が $0.3\text{ cm}^3/\text{g}$ 以上の多孔構造を有するセルロース粒子に、難溶性薬物を昇華吸着させることを特徴とする難溶性薬物の溶出性改善方法である。本発明は、簡単に実生産上効率的で、さらには医薬品製剤として使用可能な、難溶性薬物の溶出改善方法に関するものである。

以下、本発明を説明する。

本発明に使用される多孔性セルロース粒子は、比表面積が $20\text{ m}^2/\text{g}$ 以上で、かつ直径 $0.01\text{ }\mu\text{m}$ 以上

の細孔の容積が $0.3\text{ cm}^3/\text{g}$ 以上の多孔構造を有するものでなければならない。比表面積が $20\text{ m}^2/\text{g}$ 未満では薬物の吸着量が充分ではなく、また直径 $0.01\text{ }\mu\text{m}$ 以上の細孔が $0.3\text{ cm}^3/\text{g}$ 以上の細孔容積を有する多孔構造でないと、雰囲気中の水分の作用により細孔が閉塞してしまうため実用に供し得ない。細孔容積はその値が大なるほど比表面積が増加し、より好ましい効果を得ることが出来るが、粒子の強度上の制約からその上限はおのずと定まってしまう。その値はおおよそ $1.2\text{ cm}^3/\text{g}$ 程度である。ちなみに粒子の大きさは、本発明の目的とする効果を得るにあたっては制約はないが、実際に製剤を製するにあたってはその操作性(作業性)の面から、平均粒径がおおよそ $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることが望ましい。

本発明で用いられるセルロース粒子は、例えば以下の様な方法により製造することができるが、これらの方法に限定されるものではない。

本発明で用いられるセルロース粒子は有機溶媒に分散させた微粒子状セルロースをスプレードラ

- 3 -

イ法にて造粒、乾燥することにより得ることができる。有機溶媒を使用せず、水を用いてもセルロース粒子を調製することはできるが、直径 $0.01\text{ }\mu\text{m}$ 以上の細孔の細孔容積が極めて低いか、あるいは0となってしまう、本発明で用いるセルロース粒子の製造方法としては不適当である。

セルロース微粒子の有機溶媒スラリーは、種々の方法で調製することができる。例えば、セルロース原料を化学的処理(酸加水分解等)及び/又は機械的処理(粉碎、摩砕等)により微粒子状のセルロース粒子とし、所定の有機溶媒に分散し、さらに固形分濃度を調節することでスプレードライに供するスラリーを調製することができる。あるいは、要は有機溶媒中に微粒子状セルロースが分散している状態にしてやればよいわけであるから、有機溶媒置換のスラリーに対し、摩砕処理を加えることで目的を達成してもよい。この場合、有機溶媒に分散している分散微粒子の大きさは $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることが本発明にて用いられるセルロース粒子の中間原料と

- 5 -

して適当である。セルロース原料としてはラミー、コットンリンター、木材パルプ、結晶セルロースなどが用いられ、また有機溶媒としてはアセトン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ヘキサン、n-ペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン等の1種もしくは2種以上が使用される。スプレードライはスラリーの分散媒が有機溶媒であるから防爆を考慮したクローズドシステムの、例えば窒素ガス循環型のスプレードライヤーを使用して行う必要がある。

また、本発明に用いられる薬物は、水難溶性で、かつ、昇華可能な分子性結晶であり、例えば、安息香酸、エテンザミド、カフェイン、カンフル、サリチル酸、フェナセチンなどである。ちなみにここでいう難溶性とは、第11改正日本薬局方の通則22に示される表において、溶質 1g を溶かすのに要する溶媒(水)量が 30 ml 以上であるものを指す。

本発明の具体的操作法は、極めて簡便であり、溶出性の改善を望む薬物と該セルロース粒子を物

- 6 -

理的に混合し密閉容器内に放置しておけばよい。すると薬物が昇華し、セルロース粒子の細孔表面に吸着、担持される。昇華性の低い薬物の場合、分解しない程度の加熱および／又は減圧することにより処理時間を短縮することができる。結晶性の薬物が完全にセルロース粒子に担持されると、担持体のX線ディフラクトグラムはセルロースのみのものとなり、薬物のピークは消失する。これは薬物がセルロース粒子の細孔内に非晶状態で吸着されていることを示すものであり、この薬物の結晶状態の変化と、セルロース粒子に担持されることによる溶媒（水）との接触面積の増加が、溶出性を改善する理由と考えられる。

難溶性薬物を多孔性セルロース粒子に担持させ得る量はそれらの種類にもよるが、概ねセルロース粒子の等重量以下である。それ以上だと薬物の非晶状態で担持が難しく、十分な溶出性の改善が望めない。

〔実施例〕

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

なお、実施例に先立ち、セルロース粒子の物性評価方法について説明する。

<比表面積 (m²/g)>

吸着物質として窒素を用い、BET法にて測定した。

<細孔直径 (μm) 及び細孔容積 (cm³/g)>

島津製作所製、ポアサイザー9300を用い、水銀ポロシメトリーにより細孔分布を求め、細孔容積は粒子内水銀浸入体積をもって表した。

<平均粒径 (μm)>

柳本製作所製、ロータップ式篩振盪機によりJIS標準篩(Z8801-1987)を用いて試料50gを30分間篩分し、累積50重量%の粒度を平均粒径とした。粒径が小さくて篩分け法で平均粒径が求められない場合は顕微鏡を用いて測定した。顕微鏡法は試料粉末を水、エタノール、グリセリンの等重量混合溶液に適当量分散させ、これを光学顕微鏡にて写真撮影し、その写真に写っている個々の粒子について粒径を測定し、その平均をもって平均粒径とした。粒径の測定は任意な一方向の2平行

- 7 -

- 8 -

線ではさまれた距離として求め、検体数は200個とした。

また、実施例及び比較例で使用したセルロース粒子試料は、以下の方法で調製したものである。

試料A：市販DPパルプを2.4規定塩酸水溶液中で、浴比100倍で、98℃、30分間加水分解し、得られた酸不溶解残渣を中和、濾過・脱水した湿ケーキ（水分含量50%）3.0kgを10ℓニーダーで約1時間混練、摩砕した。この摩砕湿ケーキをエタノールに分散し、固形分濃度8.1%に調整した。このとき微粒子状セルロースはそのほとんどが1μm以下に摩砕された状態であった。このスラリーを窒素循環型スプレードライヤーにて噴霧乾燥を行ったところ、極めて球形に近い粒子から成る粉体を得ることができた。こうして得られた粉体の45μm以上の粗粒分をJIS標準篩(JIS Z8801 45μm)にてカットし、その篩過留分を試料Aとした。試料Aの基礎物性を第1表に示す。

試料B：試料Aと同様にして得られた湿ケーキをイソプロピルアルコールに分散し、濾過、脱水、

再分散を2回行い、さらに日本精機製作所製、グリーンホモジナイザー15M型を用い、処理圧400kg/cm²で1回分散処理を行い、これを試料Aと同様に噴霧乾燥した。乾燥前のスラリーの固形分濃度は11.9%であった。得られたサンプルは標準篩(JIS Z8801 180μm)を用いて180μm以上の粗粒分をカットし、その180μm以下の球状試料を試料Bとした。試料Bの基礎物性を第1表に示す。

試料C：市販結晶セルロース「アビスルPH-101」（旭化成工業製）250gと細川鉄工所製バンクムミル・AP-B型（使用スクリーン径2mm）で微粉砕した局方アセトアミノフェン（保栄薬工製）250gとの合計500gを五橋製作所製高速混合造粒機NSK250型に仕込み、攪拌羽根の回転速度500rpmで2分間回転させることによりよく混合し、ついで50%エタノール水溶液250gを添加し、1分間の造粒を行った。これを50℃で12時間乾燥後、粗大粒子をJIS標準篩(JIS Z8801 710μm)にてカットし、その篩過留分を試料Cとした。試料Cの基礎物性を第1表に示す。

- 9 -

- 10 -

試料D：市販結晶セルロース「アビセルPH-101」
（旭化成工業株式会社）を試料Dとした。試料Dの基礎物性を第1表に示す。

第 1 表

試料名	平均粒径 (μm)	比表面積 (m^2/g)	0.01 μm 以上の細孔容積 (cc/g)
A	14	130	0.60
B	20	88	0.56
C	220	16	0.45
D	43	1	0

実施例 1

試料Aと局方エテンザミド（岩城製薬株式会社）
（以下E Zと略記する）を9：1の割合で混合し、
100℃で2時間加熱処理した。その加熱処理サンプルについてX線回折測定を行ったところ、E Zの回折ピークは見られず、セルロースのディフラクトグラムのみが得られた。これはE Zが非晶状態でセルロース粒子表面に吸着されていることを示している。（ちなみに加熱処理サンプルのE Z

含有量を測定したところ、10%であった。これはE Zの回折ピークが見られなかったのは、E Zが空气中に昇華してなくなってしまったために起こったことではないことを示している。）

この加熱処理サンプルを第11改正日本薬局方記載のバドル法で主薬の溶出試験にかけた。溶出液には日本薬局方第1液を使用した。試験結果を第2表に示す。

比較例 1

試料Aに代えて試料Dを用いる以外は、実施例1と全く同様にして試験を行った。溶出試験結果を第2表に示す。（サンプルのE Z含有量は10%であり、またE ZのX線回折ピークははっきりと現れていた。）

比較例 2

E Z原末を実施例1と同様にして溶出試験にかけた。その結果を第2表に示す。

- 1 1 -

- 1 2 -

第 2 表

	サ ン プ ル	溶 出 率 (%)		
		1hr	2hr	5hr
実施例 1	試料 A + E Z (昇華吸着)	63	83	98
比較例 1	試料 D + E Z (昇華吸着)	25	36	59
比較例 2	E Z 原末	6	8	23

実施例 2

試料Bと安息香酸（和光純薬工業株式会社、試薬特級）を9：1の割合で混合し、100℃で2時間加熱処理した。その加熱処理サンプルについてX線回折測定を行ったところ、実施例1の場合と同様、安息香酸の回折ピークが完全に消失していた。（該サンプルの安息香酸の含有量は10%であった。）

この加熱処理サンプルを実施例1と同様にして溶出試験にかけた。その結果を第3表に示す。

比較例 3

試料Bに代えて試料Cを用いる以外は、実施例2と全く同様にして試験を行った。サンプルの安

息香酸含有量は10%であり、また安息香酸のX線回折ピークははっきりと現れていた。溶出試験結果を第3表に示す。

第 3 表

	サ ン プ ル	溶 出 率 (%)		
		1min	2min	5min
実施例 2	試料 B + 安息香酸	77	87	100
比較例 3	試料 D + 安息香酸	43	55	82

実施例 3

試料Bと安息香酸（和光純薬工業株式会社、試薬特級）を9：1の割合で混合し、50℃で保存し経時的に粉末X線回折測定を行った。

その結果、サンプルの混合直後ではセルロースと安息香酸の回折ピークが混在した状態であったが、保存10日後では、安息香酸のピークがほとんど消失し、保存42日後では、完全に消失した。

試料の保存中に安息香酸が空气中に昇華してなくなっているかもしれないとの懸念があったので、

- 1 3 -

- 1 4 -

保存42日後のサンプルの安息香酸含有量を測定したところ、仕込みの93%が保持されていた。この結果は薬物を多孔性セルロース粒子に昇華吸着させるためには必ずしも加熱及び／又は減圧することが必要ではないことを示している。

〔発明の効果〕

本発明によれば、水に難溶性の薬物を、多孔性のセルロース粒子と単に物理的に混合するだけという極めて簡単な操作により、薬物の溶出性を著しく改善することが出来る。しかも担体として用いられるセルロース粒子は、医薬品製剤としての「安全性」が充分確認されている物質であるから、直ちに利用され得る現実的な方法である。

出願人 旭化成工業株式会社
代理人 渡 辺 一 雄